对人类不良记忆的修饰：来自记忆再巩固的证据*

刘鹏[1,2] 申鸿魁[3]

（[1]山西师范大学教育科学学院心理系；[2]山西师范大学现代文理学院教育系；[3]山西师范大学网络中心，临汾 041004）

摘要 已经巩固的长时记忆被再次提取后，进入一个记忆的不稳定期，在此过程中，记忆可被更新，强化，削弱甚至抹除，这个过程称为再巩固。人类不良记忆再巩固研究揭示记忆激活后口服普萘洛尔(propranolol) 或进行消退训练可削弱或抹除不良情绪记忆，此过程中涉及杏仁核、海马、前额叶皮层等脑区的参与及其构成的神经环路的调控。当前临床上利用再巩固原理可通过药物治疗、行为干预或无创脑部刺激的方法改变不良记忆。然而，由于其形成过程复杂并受多种因素影响，未来研究应尽可能模拟临床中人类不良记忆形成的复杂环境，深入探讨再巩固“边界问题”，推动实验室研究向临床应用的转化。

关键词 人类不良记忆； 再巩固；临床干预；边界条件

1 、引言

人类不良记忆是指个体遭遇痛苦经历后形成的负性情绪记忆，其主要特征是伴有强烈的负性情绪体验且持久存在(Taylor & Torregrossa, 2015)。这种不良记忆也是许多精神类疾病的共同特征，比如创伤性应激障碍 (posttraumatic stress disorder，PTSD)，指经历严重创伤性事件后形成了相关的不良情绪记忆(Rosenbaum et al., 2015)，而这种不良情绪记忆是以后发展为 PTSD 的重要病理机制。同样这种不良记忆在其他精神类疾病中也是非常常见。比如恐怖症和强迫症患者，是对与威胁相关的信息存在记忆的偏向性(Zlomuzica et al. 2014; Coles & Heimberg, 2002)。因此，如何削弱甚至抹除异常牢固的不良记忆是一个非常关键的问题。

一个多世纪以来，人们认为记忆被刚刚获取后要经过一个短暂动态的不稳定过程，之后记忆经过巩固后便稳定下来。被巩固后的记忆被认为是持久的且不容易被破坏的(McGaugh, 2000)。然而，这种传统的记忆巩固理论受到了极大的挑战。证据表明，再次提取（激活）被巩固后的记忆可使记忆从之前的稳定状态重新进入不稳定状态，这个过程叫做记忆的再巩固过程(Alberini & Ledoux, 2013; Nader, 2015)。在再巩固过程中，记忆可以被更新、强化、削弱甚至抹除，因此再巩固过程为已形成的稳定记忆提供了一个可修饰的窗口(Beckers & Kindt, 2017; Lee, Nader, & Schiller, 2017; Treanor, Brown, Rissman, & Craske, 2017)。

目前为止，利用再巩固原理干预负性情绪记忆在动物模型中已研究得比较充分，从调控负性情绪记忆再巩固的神经环路(Kwapis, Jarome, Ferrara, & Helmstetter, 2017; Zubedat & Akirav, 2017)、关键核团

收稿日期：2018-07-03

* 山西省应用基础研究计划面上青年项目(201801D221391)，山西省高等学校哲学社会科学研究项目(201803014)，山西省教育科学“十三五”规划课题(GH-17028)，2018 年度山西师范大学现代文理学院基础研究重点项目(2018JCYJ13)资助。

通讯作者：刘鹏，E-mail: liupeng@sxnu.edu.cn

(Diaz-Mataix, Ruiz Martinez, Schafe, LeDoux, & Doyere, 2013; Kwapis, Jarome, & Helmstetter, 2015)及其内在的细胞分子机制(Akagi, Yamada, Saitoh, Oka, & Yamada, 2018; Merlo, Milton, & Everitt, 2018; Shehata et al., 2018)都有较深入的探讨。近年来不少学者将其理论结果推广到人类不良记忆修饰的研究中，并做了大量的理论研究和实践初探。本文将首先对基于再巩固原理干预人类不良记忆的理论研究进行梳理和归纳、阐述人类不良记忆再巩固的神经调控机制，然后分别从药物干预、行为消退和无创脑部刺激三个方面评述再巩固理论在临床上治疗精神类疾病的应用，最后本文提出当前利用再巩固原理干预人类不良记忆的相关研究存在的问题并在此基础上提出未来研究的展望。

2、基于记忆再巩固原理修饰人类不良记忆的理论研究

来自动物实验的证据表明将已形成的负性情绪记忆再次激活后可对其进行修饰(Nader, Schafe, & Le Doux, 2000)。类似的，研究者利用再巩固原理，在人类不良记忆的修饰方面作了相关的探索。目前对人类不良记忆的理论研究中，恐惧记忆和负性情景记忆是两种主要研究的记忆类型。由于动物实验中用来阻断再巩固的药物对人体有潜在的伤害, 所以在人类不良记忆的再巩固研究中使用对人无毒的心得安作为药物干预手段，但越来越多的研究则倾向于探索无创的提取—消退行为疗法或磁刺激等物理方法来修饰不良记忆。

2.1 人类恐惧记忆再巩固研究

Kindt, Soeter 和 Vervliet (2009) 首次研究了β -肾上腺素受体阻断剂普萘洛尔 (propranolol) 在人类恐惧记忆再巩固中的作用。研究发现经过条件性恐惧训练的健康被试在记忆提取前服用 propranolol 可破坏恐惧记忆的再巩固过程，抑制后续恐惧记忆的提取和保持。为了排除 propranolol 对记忆提取阶段的影响，确定其对记忆再巩固阶段的特异性作用，研究者在恐惧记忆提取后即刻给被试服用 propranolol，在记忆提取 24 小时后的检测中发现显著抑制了恐惧记忆的表达(Soeter & Kindt, 2012b; Thome et al., 2016)。进一步的，Kindt 和 Soeter (2018) 对口服 propranolol 破坏恐惧记忆再巩固的有效时间作了深入探讨，结果表明在记忆提取前 / 后 1 小时服用 propranolol 可破坏恐惧记忆再巩固过程，阻断后续恐惧记忆的表达；而在恐惧记忆提取前 3 小时服用纳多洛尔 (nadolol) 或者记忆提取后 2 小时服用 propranolol 对恐惧记忆的再巩固没有影响，提示能有效干预记忆的再巩固过程是在一个短暂的时间窗内。类似的，有研究报道记忆提取后服用皮质醇也可破坏恐惧记忆的再巩固过程抑制恐惧记忆的表达(Drexler, Merz, Hamacher-Dang, Tegenthoff, & Wolf, 2015)。以上结果提示，通过口服药物的方式破坏再巩固过程，需结合药物的代谢时间确定服用药物的时间，以确保其在药效高峰的时候在再巩固的有效干预时间窗内发挥干扰作用。在后续恐惧记忆的检测中，口服 propranolol 确实减轻了受试者对恐惧的反应(Kindt et al., 2009)，比如对恐惧刺激的惊反射减弱，但受试者在主观上对恐惧的预期以及皮肤电等生理指标却没有发生变化(Soeter & Kindt, 2012a)，提示恐惧相关条件刺激 (conditional stimulus, CS) 和非条件刺激(unconditional stimulus, US)之间的连接性记忆痕迹可能并没有被彻底消除。Soeter 和 Kindt (2010) 的研究也证实了此分离现象的存在，但目

前并没有统合性的实验去探究此分离现象背后的原因及其内在调控机制的差异，未来研究需进一步探索能有效衡量恐惧记忆的消除以及预测其复发的核心测量指标。

另外一种消除恐惧记忆的方法是在记忆激活后的再巩固阶段进行消退训练。受试者在恐惧记忆激活10 min 后进行消退训练可破坏恐惧记忆的再巩固过程，抑制后续恐惧记忆的表达，并且这种抑制作用能持续至少 1 年(Schiller et al., 2010; Bjorkstrand et al., 2015)，而恐惧记忆激活 6 小时后进行消退训练对恐惧记忆的表达没有影响(Bjorkstrand et al., 2016)。类似的，在再巩固时间窗内进行消退训练同样也可以抑制由听觉厌恶刺激诱发的恐惧记忆的复发(Oyarzun et al., 2012)。然而，再巩固时间窗内成功消退不良记忆的前提是有效地激活已形成的不良记忆，但是目前对于有效激活记忆的方式仍存在争议。大多数的研究是通过单次(Kindt & Soeter, 2018)或者多次(Agren et al., 2012)呈现 CS 来激活已形成的恐惧记忆。然而，一些研究者发现，通过单次呈现条件刺激后进行消退并不能抑制恐惧记忆的表达(Golkar, Bellander, Olsson, & Ohman, 2012; Kindt & Soeter, 2013; Soeter & Kindt, 2011)。Sevenster, Beckers 和 Kindt (2012) 支持这一观点并提出仅呈现已学习的条件刺激（恐惧相关线索或特定刺激）并不能有效地激活恐惧记忆诱发再巩固过程，而是需要在记忆提取的过程中呈现与学习阶段有差异的刺激才能有效激活已形成的恐惧记忆(Sevenster, Beckers, & Kindt, 2013, 2014)。导致这种不一致可能是因为刺激程序的不同，包括非条件刺激不同，比如 Oyarzun 等人采用的是厌恶听觉刺激作为非条件刺激(Oyarzun et al., 2012)，而 Schiller 等人采用的是电击作为非条件刺激(Schiller et al., 2010)；恐惧记忆获取阶段强化的程序或次数不同，比如在恐惧记忆获得阶段，条件刺激一非条件刺激相匹配的概率不同（50% 或者 80%）((Golkar, Bellander, Olsson, & Ohman, 2012; Kindt & Soeter, 2018)，匹配的概率不同直接导致形成的记忆强度差异；激活记忆时呈现的刺激或刺激方式不同，比如当不同的条件刺激与同一非条件刺激相匹配时，记忆激活阶段只是选择性的呈现单一条件刺激 (Kindt & Soeter, 2018)，而且条件刺激呈现的次数也不尽相同 (Kindt & Soeter, 2018; Agren et al., 2012)；检测恐惧记忆的指标不同，比如一些研究中采用单一指标皮肤电衡量恐惧的程度(Oyarzun et al., 2012)，一些研究使用惊反射(Kindt & Soeter, 2018)，而有些研究则使用惊反射和对 US 的预期共同作为检测恐惧的指标(Sevenster, Beckers, & Kindt, 2013)。因此，在再巩固时间窗内进行消退训练作为一种无创、安全的手段在临床上应用，其作用效果以及再巩固的边界条件，比如有效激活记忆的刺激方式还有待进一步明确。

2.2 人类负性情景记忆再巩固研究

已形成的长时程负性情景记忆是否可以被修饰、如何修饰这一问题直到最近才有相关的报道。比如，在激活负性情绪图片的相关记忆前口服 propranolol 可减弱受试者对负性情绪图片记忆痕迹强度的主观判断(Schwabe, Nader, & Pruessner, 2013)，并且在记忆提取 24 小时后的再认实验中对负性情绪图片的再认率下降。除了使用药物干预，Chan 和 LaPaglia (2013) 提出使用提取一再学习(retrieval-relearning)的行为干预手段削弱不良记忆。研究者先让受试者观看恐怖袭击的影片形成负性情景记忆，在后续记忆提取过程中通过让受试者回忆影片细节的方式激活记忆，记忆激活后即刻让受试者学习新的内容。在记忆提取 24 小

时后的记忆检测中表明原有情景记忆再巩固过程破坏，且对原有记忆的抑制作用至少保持 48 小时。最近的研究表明，受试者在记忆提取后麻醉并接受电休克(electroconvulsive therapy, ECT)刺激也可破坏负性情景记忆的再巩固过程(Kroes et al., 2014)。因此，利用记忆提取−再学习行为干预技术和无创物理刺激—电休克为临床上利用无创的方法干预负性情绪记忆提供了新的思路。

3、人类不良记忆再巩固的神经机制

对于负性情绪记忆再巩固的神经生物学机制已在动物研究中有较充分的探讨，然而由于研究手段的局限性，人类不良记忆再巩固的神经机制研究主要来自于脑成像证据。近年来，利用无创脑部刺激与脑成像结合的方法探索记忆再巩固的神经机制也备受关注。目前研究者进行实验室研究，其结果主要集中在人类不良记忆所激活的特异性脑区，以及被激活的特异性脑区间构成的神经环路机制。

Schwabe, Nader, Wolf, Beaudry 和 Pruessner (2012) 在负性情绪图片相关记忆的提取（激活）阶段和再认阶段进行功能性核磁共振(fMRI)扫描，对记忆激活前口服 propranolol 破坏记忆再巩固过程抑制负性情绪记忆表达的神经机制作了深入的探讨。结果提示，在负性情绪记忆提取阶段，海马和杏仁核被显著激活，口服安慰剂和 propranolol 组相比，大脑活动没有显著差异，说明 propranolol 本身可能并不会对记忆痕迹的激活产生影响。在记忆的再认阶段，正确再认负性情绪图片和非正确再认负性图片相比较，在记忆不激活情况下，口服 propranolol 和安慰剂组大脑的激活情况没有显著差异；在记忆激活情况下，口服 propranolol 与安慰剂组相比左侧杏仁核 (amygdala) 和双侧海马 (hippocampus) 被显著激活，说明正确再认负性情绪图片需要海马和杏仁核的参与，同时说明记忆激活阶段活跃的脑区有可能与后续记忆再次提取所涉及的脑区相关。类似的，在恐惧记忆再巩固研究中也揭示了杏仁核的中心调控作用。影像学证据表明，记忆激活 10 分钟后进行消退训练组与记忆激活 6 小时后进行消退训练组相比，在恐惧记忆激活 24 小时后的测试中，杏仁核的活动程度降低(Agren et al., 2012; Bjorkstrand et al., 2015; Bjorkstrand et al., 2016)，并且杏仁核的激活与否与后续预测恐惧记忆的复发成正相关 (Agren et al., 2012; Bjorkstrand et al., 2015)。

从神经环路层面考虑，Feng, Zheng 和 Feng (2015) 提出：在恐惧记忆激活阶段，前扣带回皮层 (dorsal anterior cingulated, dACC) 和腹内侧前额叶皮层 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 的活动性显著增强，且 amygdala 与 vmPFC 的功能性连接增强。若在记忆激活后消退恐惧记忆，vmPFC 的活动性降低并且 vmPFC 与 amygdala 的功能性连接减弱(Schiller, Kanen, LeDoux, Monfils, & Phelps, 2013)，提示抑制 vmPFC 活动性及 amygdala-vmPFC 环路可能是彻底抑制恐惧记忆复发的关键机制。此外，若在记忆激活后，使用经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 刺激负性情绪加工核团右外侧前额叶 (right dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) (Davidson & Irwin, 1999)，结果表明相对于不给刺激的对照组，给予刺激的实验组在记忆激活 24 小时后的检测中恐惧记忆显著增强(Mungee et al., 2014)。上述结果提示，前额叶的不同区域及其与杏仁核之间构成的神经环路可能在恐惧记忆的加工过程中扮演非常重要的作用。目前神经科学的研究已经比较明确的发现人类不良记忆提取后激活的脑区，包括 dACC，vmPFC，DLPFC 和 amygdala 等，但被激活的核团之间的功能性连接特点及其在人类不良记忆再巩固加工中的调控

作用尚不清晰。因此，未来研究应从系统水平进一步阐述调控人类不良记忆再巩固加工的神经环路机制。

4、基于记忆再巩固的人类不良记忆临床干预方法

根据人类不良记忆在实验室的理论研究，研究者从药物干预、行为消退和无创脑部刺激三个方面对人类不良记忆的干预进行了前临床的初探，其研究结果取得了巨大进步，尤其是无创脑部刺激在不良记忆特定脑区及其神经环路方面的成果，为临床干预人类不良记忆提供了新的思路。

4.1 药物治疗

修饰已形成的情绪记忆对于许多精神类疾病（焦虑症、PTSD、药物成瘾）具有非常重要的意义。在PTSD 中，创伤性的记忆牢固存在多数是由于对创伤性事件过度加工、巩固形成的。在这一过程中，应激激素起到非常重要的作用，比如糖皮质激素和去甲肾上腺素，当经历创伤性事件时这些激素水平升高(Pitman, 1989)。研究表明正是这些激素导致形成异常牢固的创伤性相关记忆(McGaugh, 2000, 2004)。因此，干预创伤性记忆的关键就是当应激事件发生后阻断这些激素的作用。已有的研究表明此方法确实有效(McGhee et al., 2009; Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003)。然而，在创伤时间的开始给予记忆巩固的阻止剂是不现实的，应用药理手段干预再巩固来消除创伤性的记忆在临床上就显得尤为重要。创伤性记忆在激活后会变得不稳定且易受到干扰（治疗的时机）。如果创伤性记忆在激活后都可以进入到这种不稳定的状态，那么在这个阶段施加干扰，可以用来治疗强烈的顽固的创伤性记忆。比如，通过让 PTSD 病人描述个人创伤经历来激活已形成的创伤性记忆，然后让其口服 propranolol 或者安慰剂。一周之后，所有PTSD 病人再次描述个人的创伤性经历。结果表明，当再次口述创伤性事件时，服用 propranolol 的 PTSD病人相对于服用安慰剂的 PTSD 病人的生理心理反应（心率、皮肤电等）要弱(Brunet et al., 2008)。尽管这些创伤性事件发生在很久以前，且这项研究缺乏控制组作对照（记忆不提取组），但是依然提示在记忆提取后进行干预是治疗 PTSD 的有力方法之一。

4.2 行为干预

基于再巩固原理的行为干预方法即提取—消退范式，是指已形成的不良记忆被再次提取（激活）后，在再巩固时间窗内，通过只呈现不良记忆相关线索（条件刺激 CS）的方式进行消退训练，抑制后续不良记忆的复发(曹杨婧文等, 2019)。目前研究提示，在记忆提取后 6 小时内为再巩固时间窗(Schiller et al., 2010; Xue et al., 2012)，在此过程中先前存储的记忆重新进入不稳定的状态，这时消退训练中学习的记忆连接（CS-无 US）会整合到先前存储的记忆痕迹（CS-US）中，所以原先的不良记忆痕迹被破坏(Schiller et al., 2010)。因此再巩固时间窗口内进行消退训练，能有效削弱甚至抹除人类不良记忆。Shiban, Brutting, Pauli 和 Muhlberger (2015)的研究表明通过呈现相关线索激活蜘蛛恐惧患者的恐惧记忆，然后进行消退训练可抑制后续恐惧的复发。类似的，Maples-Keller (2017)等人探索了基于提取—消退范式干预飞行恐惧记

忆(fear of flying，FoF)的研究，结果表明，经过行为干预后患者对飞行恐惧的临床症状（心率、皮肤电）显著降低，并且这种抑制作用可维持至少 3 个月。然而，Shiban (2015)和 Maples-Keller (2017)的研究都表明在消退前激活/不激活不良记忆（通过呈现不良记忆相关线索激活），都可抑制后续不良记忆的复发，且这两种情况下对不良记忆的抑制程度没有显著差异。目前，使用提取—消退行为范式在患者身上干预不良记忆的证据较少。但是有研究表明在海洛因戒断者中通过呈现海洛因相关的线索将海洛因成瘾者的用药相关记忆激活，然后进行消退训练，可减少海洛因成瘾者对药物的渴求，且记忆消退前进行药物相关记忆激活与不激活组相比，后续对药物的渴求有显著差异(Xue et al., 2012)。因此理论上基于再巩固的提取—消退行为范式是一种无创的削弱或者抹除不良记忆的方法，但在临床患者中应用，其作用效果还有待进一步考察。

4.3 无创脑部刺激（经颅磁刺激 TMS / 经颅直流电刺激 tDCS）

近年来，经颅磁刺激（Transcranial magnetic stimulation，TMS）和经颅直流电刺激（Transcranial direct current stimulation，tDCS）已经成为干预人类记忆最有前景的无创疗法(Michael & Diana, 2016; Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013; Sandrini, Censor, Mishoe, & Cohen, 2013)。这种无创技术通过结合每个被试的结构 MRI 数据，使用无框架的大脑定位系统锁定要刺激的目标区域，基于人类的记忆功能与相应脑区神经加工的对应关系，刺激特定的皮层区域损伤或者增强行为表现(Miniussi et al., 2013)。由于 TMS 和 tDCS 的持续效应，这一技术也可以被用来治疗精神障碍(Corinna, Paola, Giorgio, & Marco, 2018; Reznikov & Hamani, 2017; Blumberger et al., 2016; Downar, Blumberger, & Daskalakis, 2016; Herrold et al., 2014)。研究发现结合创伤性事件暴露和重复多次 TMS（repetitive Transcranial magnetic stimulation，rTMS）刺激中部前额叶可以减轻 PTSD 病人的症状(Isserles et al., 2013)。类似的，尼古丁戒断者在吸烟相关线索暴露后，每天接受多次的深度 rTMS 刺激外侧前额叶和岛叶，结果发现高频率的 rTMS 刺激减少吸烟的次数，此方法治疗戒烟的成功达 44%，6 个月之后的跟踪发现仍保持戒烟的人数达 33%(Dinur-Klein et al., 2014)。此外，rTMS 不仅可以应用于刺激单个脑区还可以用来研究脑区间的功能性连接。来自人类动作记忆再巩固的研究提示，使用 rTMS 刺激海马不仅可以影响海马在再巩固中的作用还对后续调控巩固后情景记忆加工的皮层产生影响(Censor, Dayan, & Cohen, 2014; Censor, Horovitz, & Cohen, 2014; Shafi, Westover, Fox, & Pascual-Leone, 2012)，即增强 PFC 和海马之间的功能性连接(Preston & Eichenbaum, 2013)。然而，目前 TMS 和 tDCS 在人类不良记忆再巩固的神经环路方面的研究应用还没有相关报道，但利用无创脑部刺激为系统水平探讨人类不良记忆再巩固的神经环路机制及其临床干预的研究拓展了新的视角，其研究进展值得期待。

5、问题与展望

记忆再巩固理论的提出改变了我们传统认为的长时程记忆的加工方式，它为改变已形成的不良记忆提供了一扇窗口。目前大量的实验室研究已展示了如何通过行为或者药理的方法干预不良记忆再巩固过

程从而削弱或者抹除已形成的不良记忆。然而，这些实验室结果在多大程度上可作为一种可行、稳定的干预手段应用到临床上还存在很大争议(Elsey & Kindt, 2017)。

5.1 再巩固研究中的“边界条件”

再巩固研究中的“边界条件”包括记忆激活时间的长短、记忆新旧及强度、记忆提取时诱导记忆激活的线索特异性等(胡静初等, 2019; Alfei, Monti, Molina, Bueno, & Urcelay, 2015; Chan, Leung, Westbrook, & McNally, 2010; Hupbach, Hardt, Gomez, & Nadel, 2008; Inda, Muravieva, & Alberini, 2011; Piñeyro, Monti, Alfei, Bueno, & Urcelay, 2014)，这些条件都有可能成为影响利用再巩固原理干预不良记忆的关键因素，同时也是实验研究向临床上转化应用面临的关键问题。

动物研究中表明在记忆激活阶段，如果 CS 呈现的时间比记忆获得阶段学习 CS-US 连接的时间短，则无法激活已形成的记忆诱导出再巩固过程，而记忆激活时间长度超过学习的时间才可以有效激活已形成的记忆，但是记忆激活时间太长则引起记忆的消退而非再巩固 (Alfei et al., 2015)。然而对于不同的记忆类型，记忆激活的时间有很大的差异。比如在人和动物的恐惧记忆研究中呈现与恐惧记忆相关的线索（约 8 s 到 3 min）可激活恐惧记忆(Soeter & Kindt, 2011; Suzuki et al., 2004)。而在抑制性回避的动物实验中表明记忆激活阶段呈现单次的线索刺激（约 200 s）即可引起记忆的消退过程而非记忆的再巩固(Power, Berlau, McGaugh, & Steward, 2006)。类似的，在食物奖赏的条件性学习记忆模型中，多次呈现线索刺激（约 10 到 18 次）才可激活已形成的记忆(Flavell & Lee, 2013)，而同样的线索呈现次数在人类条件性恐惧学习中则引起记忆的消退(Kindt & Soeter, 2013)。因此，未来研究需区分不同类型的不良记忆，分别探讨其有效激活记忆时间长度或线索呈现次数。

记忆新旧及强度大小也是决定临床上能否成功干预不良记忆的关键因素之一。新形成的、不牢固的记忆相较于异常牢固的、旧的记忆更容易被激活并通过再巩固过程将其抹除或削弱(Suzuki et al., 2004; Boccia, Blake, Acosta, & Baratti, 2006)。临床上 PTSD、焦虑症和药物成瘾等患者其不良记忆持久存在且异常牢固，这为临床上的干预带来了困难。目前在干预人类不良记忆的研究中，对于能否有效激活牢固存在的不良记忆诱导出再巩固过程还存在争议(Soeter & Kindt, 2015; Wood et al., 2015)。在已有的动物实验中提示延长记忆激活的时间或者增加记忆形成与记忆激活之间的时间间隔有利于再次激活牢固保持的情绪记忆(Robinson & Franklin, 2010; Suzuki et al., 2004)，但单纯的延长记忆激活的时间有可能引起记忆的消退而非记忆的再巩固，况且动物形成负性情绪记忆的复杂性及强度难以与人类不良记忆相比拟。所以在人类不良记忆的研究中，牢固且已持久存在的不良记忆能否被激活？以及如何激活还需要更多的实验支持。

另外，实验室研究的负性情绪记忆，比如恐惧记忆，通常使用简单的条件性恐惧模型，其刺激单一且联结结构简单，难以模拟人类在复杂环境中形成的恐惧记忆过程。目前，人类不良记忆再巩固的研究已尝试使用虚拟现实技术呈现多方位的复合刺激(Hone-Blanchet, Wensing, & Fecteau, 2014; Maples-Keller et al., 2017)。然而，记忆再次激活时呈现的条件刺激或者背景环境与记忆获得时是否相同也有可能影响记忆

的有效激活。目前无论在动物实验还是人类记忆再巩固的研究中针对这一问题仍存在很大分歧(Chan et al., 2010; Kindt & Soeter, 2013, 2018; Sevenster et al., 2013, 2014; Soeter & Kindt, 2011)。通常在临床治疗中暴露的线索刺激或环境与之前患者形成不良记忆的相关刺激或环境可能完全不同。所以，对于记忆激活过程中呈现的线索特异性问题还需进一步探讨。

5.2 临床干预的复杂性

临床干预本身具有一定的复杂性。(1)临床精神类疾病患者个体焦虑水平或对应激的反应等个体精神特点差异较大，比如有高回避性或者具有高焦虑水平的患者在利用再巩固原理削弱或者抹除不良记忆时比较困难(Gazendam et al. 2015; Gazendam, Kamphuis, & Kindt, 2013; Soeter & Kindt, 2013)。(2)目前临床上并没有客观评估不良记忆是否被削弱或者抹除的核心指标。比如恐惧记忆，大部分研究结果提示能减轻受试者对恐惧的反应，其惊反射减弱，而对于能否抹除受试者恐惧相关 CS-US 连接性记忆或削弱 CS 呈现后对 US 的反应预期，目前的研究结果还不完全统一(Kindt & Soeter, 2013; Warren et al., 2014； Maples-Keller et al. 2017)。

为了能有效地干预人类不良记忆，未来研究应该关注以下问题：

首先，再巩固的研究目前还主要局限在动物实验模型上，而对人类不良记忆再巩固的研究还较少。未来研究应考虑到人类不良记忆形成的复杂因素：结合虚拟现实技术，尽可能的模拟临床中人类不良记忆形成的复杂环境；区分不同类型的不良记忆，分别探讨其有效激活记忆的时间长度或线索呈现次数；分别分析能有效激活不同不良记忆呈现的线索类型、结构及特异性。

其次，目前有效衡量不良记忆的消除以及预测其复发的核心测量指标尚不明确，人类不良记忆是否被抹除或者被削弱的程度仍无法准确评估。若能结合个体的主观报告、行为指标(如惊反射、记忆保持水平、回避行为)、生理特征(如皮肤电、心率)和神经影像特征(如脑区激活水平、神经环路变化)，分析不良记忆再巩固加工过程及其后续记忆测试的特异性特征，这不仅有助于深入理解人类不良记忆再巩固过程的神经调控机制，而且有可能找到客观评估人类不良记忆是否被削弱或者抹除的关键指标。

最后，对于人类不良记忆在临床上的治疗，一方面综合应用不同的无创行为干预技术，比如再巩固时间窗内进行消退训练或者利用 retrieval-relearning 行为干预技术，同时结合再巩固“边界问题”开发稳定的消退疗法；另一方面应该结合无创脑部刺激(如 TMS、tDCS 和 ECT)与脑影像技术，提取不良记忆再巩固过程中的特异性脑神经信号，进一步探明此过程中被激活脑区内的神经活动特点及脑区间的功能性连接特点，并对锁定的目标脑区或环路进行特定频率刺激干预不良记忆的再巩固加工。综上，在临床干预人类不良记忆过程中，应充分考虑患者的个体差异，综合多方面因素制定个性化、针对性的治疗方案。

参考文献

胡静初, 张蔚欣, 陈小婷, 王文清, 王子洁, 庄楚群, …郑希付. (2019). 远期恐惧记忆再巩固更新机制的线索选择性特点. 心理学报, *51*(3), 316-323.

曹杨婧文, 李俊娇, 陈 伟, 杨 勇, 胡琰健, 郑希付. (2019). 条件性恐惧记忆消退的提取干预范式及其作用的神经机制. 心理科学进展, *27*(2), 268-277.

Akagi, K., Yamada, M., Saitoh, A., Oka, J. I., & Yamada, M. (2018). Post-reexposure administration of riluzole attenuates the reconsolidation of conditioned fear memory in rats. *Neuropharmacology*, *131*, 1–10.

Alberini, C. M., & Ledoux, J. E. (2013). Memory reconsolidation. *Current Biology*, *23*(17), 746–750.

Alfei, J. M., Monti, R. I. F., Molina, V. A., Bueno, A. M., & Urcelay, G. P. (2015). Prediction error and trace dominance determine the fate of fear memories after posttraining manipulations. *Learning & Memory*, *22*(8), 385–400.

Agren, T., Engman, J., Frick, A., Bjorkstrand, J., Larsson, E. M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*, *337*(6101), 1550–1552.

Beckers, T., & Kindt, M. (2017). Memory reconsolidation interference as an emerging treatment for emotional disorders: Strengths, limitations, challenges, and opportunities. *Annual Review of Psychology*, *13*, 99–121.

Bjorkstrand, J., Agren, T., Ahs, F., Frick, A., Larsson, E. M., Hjorth, O., … Fredrikson, M. (2016). Disrupting reconsolidation attenuates long-term fear memory in the human amygdala and facilitates approach behavior. *Current Biology*, *26*(19), 2690–2695.

Bjorkstrand, J., Agren, T., Frick, A., Engman, J., Larsson, E. M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2015). Disruption of memory reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala: An 18-month follow-up. *Plos One*, *10*(7), e0129393.

Blumberger, D. M., Maller, J. J., Thomson, L., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Maher, M., … Daskalakis, Z. J. (2016). Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, *41*(4), E58–66.

Boccia, M. M., Blake, M. G., Acosta, G. B., & Baratti, C. M. (2006). Post-retrieval effects of icv infusions of hemicholinium in mice are dependent on the age of the original memory. *Learning & Memory*, *13*(3), 376–381.

Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(6), 503–506.

Censor, N., Dayan, E., & Cohen, L. G. (2014). Cortico-subcortical neuronal circuitry associated with reconsolidation of human procedural memories. *Cortex*, *58*, 281–288.

Censor, N., Horovitz, S. G., & Cohen, L. G. (2014). Interference with existing memories alters offline intrinsic functional brain connectivity. *Neuron*, *81*(1), 69–76.

Chan, J. C., & LaPaglia, J. A. (2013). Impairing existing declarative memory in humans by disrupting reconsolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(23), 9309–9313.

Chan, W. E. M., Leung, H. T., Westbrook, R. F., & McNally, G. P. (2010). Effects of recent exposure to a conditioned stimulus on extinction of Pavlovian fear conditioning. *Learning & Memory*, *17*(10), 512–521.

Coles, M. E., & Heimberg, R. G. (2002). Memory biases in the anxiety disorders: Current status. *Clinical Psychology Review*, *22*(4), 587–627.

Corinna, B., Paola, B., Giorgio, C., & Marco, D. (2018). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of cocaine addiction: Evidence to date. *Substance Abuse and Rehabilitation*, *9*, 11–21.

Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, *16*(7), 838–844.

Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(1), 11–21.

Diaz-Mataix, L., Ruiz Martinez, R. C., Schafe, G. E., LeDoux, J.E., & Doyere, V. (2013). Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Current Biology*, *23*(6), 467–472.

Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., & Zangen, A. (2014). Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, *76*(9), 742–749.

Downar, J., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation: an emerging treatment for medication-resistant depression. *Canadian Medical Association Journal*, *188*(16), 1175–1177.

Drexler, S. M., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., Tegenthoff, M., & Wolf, O. T. (2015). Effects of cortisol on reconsolidation of reactivated fear memories. *Neuropsychopharmacology*, *40*(13), 3036–3043.

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiology of Learning and Memory*, *142*(Pt A), 108–117.

Feng, P., Zheng, Y., & Feng, T. (2015). Spontaneous brain activity following fear reminder of fear conditioning by using resting-state functional MRI. *Scientific Reports*, *5*, 16701.

Flavell, C. R., & Lee, J. L. C. (2013). Reconsolidation and extinction of an appetitive Pavlovian memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *104*, 25–31.

Gazendam, F. J., Kamphuis, J. H., & Kindt, M. (2013). Deficient safety learning characterizes high trait anxious individuals. *Biological Psychology*, *92*(2), 342–352.

Gazendam, F. J., Kamphuis, J. H., Eigenhuis, A., Huizenga, H. M., Soeter, M., Bos, M. G., … Kindt, M. (2015). Personality predicts individual variation in fear learning a multilevel growth modeling approach. *Clinical Psychological Science*, *3*, 175–188.

Golkar, A., Bellander, M., Olsson, A., & Ohman, A. (2012). Are fear memories erasable?-reconsolidation of learned fear with fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Frontiers in Behaviour Neuroscience*, *6*, 80.

Herrold, A. A., Kletzel, S. L., Harton, B. C., Chambers, R. A., Jordan, N., & Pape, T. L. (2014). Transcranial magnetic stimulation: potential treatment for co-occurring alcohol, traumatic brain injury and posttraumatic stress disorders. *Neural Regeneration Research*, *9*(19), 1712–30.

Hone-Blanchet, A., Wensing, T., & Fecteau, S. (2014). The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 844.

Hupbach, A., Hardt, O., Gomez, R., & Nadel, L. (2008) The dynamics of memory: context-dependent updating. *Learning & Memory*, *15*(8), 574–9.

Inda, M. C., Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2011). Memory retrieval and the passage of time: From reconsolidation and strengthening to extinction. *The Journal of Neuroscience*, *31*(5), 1635–1643.

Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder-a pilot study. *Brain Stimulation*, *6*(3), 377–383.

Kindt, M., & Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: a test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, *92*(1), 43–50.

Kindt, M., & Soeter, M. (2018). Pharmacologically induced amnesia for learned fear is time and sleep dependent. *Nature Communication*, *9*(1), 1316.

Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, *12*(3), 256–258.

Kroes, M. C., Tendolkar, I., Van Wingen, G. A., Van Waarde, J. A., Strange, B. A., & Fernandez, G. (2014). An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nature Neuroscience*, *17*(2), 204–206.

Kwapis, J. L., Jarome, T. J., Ferrara, N. C., & Helmstetter, F. J. (2017). Updating procedures can reorganize the neural circuit supporting a fear memory. *Neuropsychopharmacology*, *42*(8), 1688–1697.

Kwapis, J. L., Jarome, T. J., & Helmstetter, F. J. (2015). The role of the medial prefrontal cortex in trace fear extinction. *Learning & Memory*, *22*(1), 39–46.

Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An update on memory reconsolidation updating. *Trends Cognitive Sciences*, *21*(7), 531–545.

Maples-Keller, J. L., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Odenat, L., Post, L., … Rothbaum, B. O. (2017). Targeting memory reconsolidation to prevent the return of fear in patients with fear of flying. *Depress Anxiety*, *34*(7), 610–620.

McGaugh, J. L. (2000). Memory-a century of consolidation. *Science*, *287*(5451), 248–251.

McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 1–28.

McGhee, L. L., Maani, C. V., Garza, T. H., Desocio, P. A., Gaylord, K. M., & Black, I. H. (2009). The effect of propranolol on posttraumatic stress disorder in burned service members. *Journal of Burn Care & Research*, *30*(1), 92–97.

Merlo, E., Milton, A. L., & Everitt B.J. (2018). A novel retrieval-dependent memory process revealed by the arrest of ERK1/2 activation in the basolateral amygdala. *Journal of Neuroscience*, *38*(13), 3199–3207.

Michael, C. S., & Diana, M. (2016). Brain stimulation in addiction. *Neuropsychopharmacology*, *41*(12), 2798–2809.

Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1702–1712.

Mungee, A., Kazzer, P., Feeser, M., Nitsche, M. A., Schiller, D., & Bajbouj, M. (2014). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex: a means to modulate fear memories. *Neuroreport*, *25*(7), 480–484.

Nader, K. (2015). Reconsolidation and the dynamic nature of memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(10), a021782.

Nader, K., Schafe, G. E., Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*(6797), 722-726.

Oyarzun, J. P., Lopez-Barroso, D., Fuentemilla, L., Cucurell, D., Pedraza, C., Rodriguez-Fornells, A., & de Diego-Balaguer, R. (2012). Updating fearful memories with extinction training during reconsolidation: A human study using auditory aversive stimuli. *PLoS One*, 7(6), e38849.

Piñeyro, M. E., Monti, R. I. F., Alfei, J. M., Bueno, A. M., & Urcelay, G. P. (2014). Memory destabilization is critical for the success of the reactivation-extinction procedure. *Learning & Memory*, *21*(1), 46–54.

Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, *26*(3), 221–223.

Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., … Orr, S. P. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, *51*(2), 189–192.

Power, A. E., Berlau, D. J., McGaugh, J. L., & Steward, O. (2006). Anisomycin infused into the hippocampus fails to block 'reconsolidation' but impairs extinction: The role of re-exposure duration. *Learning & Memory*, *13*(1), 27–34.

Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, *23*(17), 764–773.

Reznikov, R., & Hamani, C. (2017). Posttraumatic Stress Disorder: Perspectives for the Use of Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*, *20*(1), 7–14.

Robinson, M. J. F., & Franklin, K. B. J. (2010). Reconsolidation of a morphine place preference: Impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research*, *213*(2), 201–207.

Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Steel, Z., Newby, J., Ward, P. B., & Stubbs, B. (2015). Physical activity in the treatment of Post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, *230*(2), 130–136.

Sandrini, M., Censor, N., Mishoe, J., & Cohen, L. G. (2013). Causal role of prefrontal cortex in strengthening of episodic memories through reconsolidation. *Current Biology*, *23*(21), 2181–2184.

Schiller, D., Kanen, J. W., LeDoux, J. E., Monfils, M. H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(50), 20040–20045.

Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, *463*(7277), 49–53.

Schwabe, L., Nader, K., Wolf, O. T., Beaudry, T., & Pruessner, J. C. (2012). Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biological Psychiatry*, *71*(4), 380–386.

Schwabe, L., Nader, K., & Pruessner, J. C. (2013). β-Adrenergic blockade during reactivation reduces the subjective feeling of remembering associated with emotional episodic memories. *Biological Psychology*, *92*(2), 227–232.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2012). Retrieval per se is not sufficient to trigger reconsolidation of human fear memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *97*(3), 338–345.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Science*, *339*(6121), 830–833.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learning & Memory*, *21*(11), 580–584.

Shafi, M. M., Westover, M. B., Fox, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, *35*(6), 805–825.

Shehata, M., Abdou, K., Choko, K., Matsuo, M., Nishizono, H., & Inokuchi, K. (2018). Autophagy enhances memory erasure through synaptic destabilization. *Journal of Neuroscience*, *38*(15), 3809–3822.

Shiban, Y., Brutting, J., Pauli, P., & Muhlberger, A. (2015). Fear reactivation prior to exposure therapy: Does it facilitate the effects of VR exposure in a randomized clinical sample? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 46, 133–140.

Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *94*(1), 30–41.

Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: pharmacological and behavioral manipulations. *Learning & Memory*, *18*(6), 357–366.

Soeter, M., & Kindt, M. (2012a). Erasing fear for an imagined threat event. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(11), 1769–1779.

Soeter, M., & Kindt, M. (2012b). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*, *37*(5), 1204–1215.

Soeter, M., & Kindt, M. (2013). High trait anxiety: A challenge for disrupting fear reconsolidation. *Plos One*, *8*(11), e75239.
Soeter, M., & Kindt, M. (2015). An abrupt transformation of phobic behavior after a post-retrieval amnesic agent. *Biological Psychiatry*, *78*(12), 880–886.
Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. C., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience*, *24*(20), 4787–4795.
Taylor, J. R., & Torregrossa, M. M. (2015). Pharmacological disruption of maladaptive memory. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *228*, 381–415.
Thome, J., Koppe, G., Hauschild, S., Liebke, L., Schmahl, C., Lis, S., & Bohus, M. (2016). Modification of fear memory by pharmacological and behavioural interventions during reconsolidation. *Plos One*, *11*(8), e0161044.
Treanor, M., Brown, L. A., Rissman, J., & Craske, M. G. (2017). Can memories of traumatic experiences or addiction be erased or modified? A critical review of research on the disruption of memory reconsolidation and its applications. *Perspectives on Psychological Science*, *12*(2), 290–305.
Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry*, *54*(9), 947–949.
Warren, V. T., Anderson, K. M., Kwon, C., Bosshardt, L., Jovanovic, T., Bradley, B., & Norrholm, S. D. (2014). Human fear extinction and return of fear using reconsolidation update mechanisms: the contribution of on-line expectancy ratings. *Neurobiology of Learning and Memory*, *113*, 165–173.
Wood, N. M., Rosasco, M. L., Suris, A. M., Spring, J. D., Marin, M. F., Lasko, N. B., & Pitman, R. K. (2015). Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Research*, *225*(1–2), 30–39.
Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., & Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, *336*(6078), 241–245.
Zlomuzica, A., Dere, D., Machulska, A., Adolph, D., Dere, E., & Margraf, J. (2014). Episodic memories in anxiety disorders: clinical implications. *Frontiers in Behaviour Neuroscience*, *8*, 131.
Zubedat, S., & Akirav, I. (2017). The involvement of cannabinoids and mTOR in the reconsolidation of an emotional memory in the hippocampal-amygdala-insular circuit. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(4), 336–349.

Modulating maladaptive human memory: Evidence from reconsolidation

LIU Peng[1,2]; SHEN Hongkui[3]

([1]Department of Psychology, Institute of Education Sciences, Shanxi Normal University, Linfen 041000, China)

([2]Institute of Education, Modern College of Humanities and Sciences of Shanxi Normal University, Linfen 041000, China)

([3]Shanxi Normal University Network Information Center, Linfen 041000, China)

Abstract: Stable memories may re-enter an unstable state when they are retrieved. Upon retrieval, a consolidated memory can be updated, strengthened, weakened, or even erased. This process is known as reconsolidation. Thus, reconsolidation interventions provide an opportunity to modify seemingly stable memories. Studies on the reconsolidation of maladaptive human memory emphasize the role of propranolol and behavioral intervention therapies in fear and episodic memory reconsolidation. Multiple cortical brain regions and neural circuits are involved in the reconsolidation of human fear and episodic memory. These include the amygdala, hippocampus, ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), prefrontal cortex (PFC), the amygdale-vmPFC network, and the hippocampus-PFC network. Existing memories can be modified during reconsolidation by various interventions, such as drug treatment, behavioral therapy, or noninvasive brain stimulation. This introduces the possibility of using these strategies to treat memory disorders. However, there is a significant gap between the relevant basic research and the clinical application due to the

complexity of pathologic memory formation. Therefore, additional experimental paradigms that more closely resemble clinical situations are required. Furthermore, the precise boundary conditions for reconsolidation disruption should be elucidated in a future study, as this will promote the clinical application of laboratory research.
Key words: maladaptive human memory; reconsolidation; clinical intervention; boundary conditions.